31 核の構造・力学再編による初期胚発生メカニズムの解明

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 遺伝メカニズム研究系　　島本　勇太

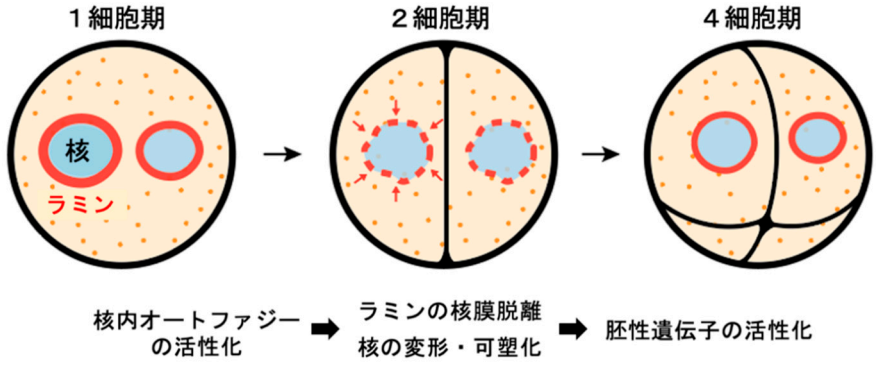
【目的】受精後、胚は全能性と呼ばれる高い細胞分化能を一時的に獲得し、新しい個体発生プログラムを開始する。この転換期に染色体上ではDNAやヒストンにさまざまな化学修飾の変化が起こることが知られており、その動態と制御に関する知見は急速に蓄積されている。細胞内で染色体は核と呼ばれるミクロンサイズの膜オルガネラに被覆され、初期化や分化に必要な制御を受ける。マウスをモデルとした我々の最近の研究で、この胚の核が全能性と関係する2細胞期に大きく変形、可塑化することが見出された。核に生じるかたちや物性の変化はがんや早老症などの疾病との関連が知られているが、初期発生におけるしくみと意義はほとんど分かっていない。核が起こす構造・力学的変化を明らかにすることで、全能性や胚発生をつかさどる染色体動態の新しい制御メカニズムが同定できると考えた。

【方法】予備実験において核の物性変化に対する関与が疑われたラミンとオートファジーに着目し、それらの細胞内動態を蛍光ライブイメージングで解析した。また精製タンパク質を使ってラミンとオートファジー因子の相互作用を生化学的に解析した。さらに超解像顕微鏡技術を使ってラミンの核膜局在を高解像で可視化し、ナノキャピラリーを使った独自のオルガネラ捕捉技術で核の物性変化を定量した。得られた知見をもとに核の構造と物性を人為操作し、それらが発生に必要な遺伝子の発現制御に与える影響をトランスクリプトーム解析した。

【結果】核の変形と可塑化が起こる2細胞期にオートファジー因子が特徴的な核内動態を示すことを見出した。抗体や薬剤を使った阻害実験、ラミンとの相互作用解析、ラミン変異体の機能解析、蛍光ライブイメージング等により、この因子が核膜ラミンの脱重合を促進し、核の変形と可塑化を引き起こす原因であることを示す多くの証拠を得た。またこの反応が4種の主要ラミンのうち1種に高い選択性を持つことも示された。次いで同定した分子メカニズムをもとに核の操作を行い、それぞれの胚における遺伝子発現プロファイルを比較解析することで、核がこの時期に起こる大規模な胚性遺伝子の転写制御に持つ役割を如実に示す結果を得た。また核の物性と胚の発生率の間に興味深い関係性が存在することが示唆され、受精後の胚核の性状を指標とした新たな発生予測の方法の着想を得た。

【発表】

1)　2024年10月　内藤コンファレンス「物理的・機械的視点が拓く生物学」　招待講演
2)　2025年3月　生殖研究の異分野融合　口頭発表
3)　2025年3月　バイオ単分子研究会　招待講演



本研究で解明が進んだマウス初期胚における核の可塑化メカニズムと転写制御に対する役割